

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В УСЛОВИЯХ СТРЕПТОКОККОВОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

Цибизова А.А.¹, Ясенявская А.Л.¹, Тюренков И.Н.², Озеров А.А.²,
Самотруева М.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Астрахань, Россия

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

Резюме. Заболевания, вызванные *Streptococcus pyogenes*, являются одной из значимых проблем практического здравоохранения, в связи со способностью данного патогена вызывать заболеваемость во всех возрастных группах населения с развитием различных осложнений. Отмечено, что стрептококковая инфекция сопровождается наряду с инфекционно-воспалительными симптомами, выраженным иммунным ответом на *Streptococcus pyogenes*, что опосредовано функциональной активностью моноцитов и дендритных клеток, отвечающих за продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, регулирующих взаимодействие, пролиферацию и функциональную активность всех участников клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Разработка новых противомикробных средств, обладающих, наряду с антибактериальной активностью, иммуотропным действием, является актуальной задачей. Цель данного исследования является изучение влияния пиримидинового производного на уровень про- (IL-1 β , IL-6, IL-8) и противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10) в условиях экспериментальной стрептококковой раневой инфекции. Изучение влияния производного пиримидина 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3Н)-он (VMA-13-14) проводилась в условиях *in vivo* на модели стрептококковой раневой инфекции. Эксперименты проводили на мышах линии СВА 3-месячного возраста (20-22 г). Животные были разделены на группы: контроль I — здоровые животные, которым вводили воду для инъекций; контроль II — инфицированные нелеченные животные; опыт I — животные, которым в качестве лечения вводили внутривенно производное пиримидина в дозе 36 мг/кг в течение 7 дней, начиная с первого дня заражения; опыт II — животные, которым в качестве лечения вводили внутривенно препарат сравнения цефепим в средней терапевтической дозе 50 мг/кг в том же режиме, что и исследуемое соединение. После выведения мышей из эксперимента определяли уровни про- и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. В исследовании было установлено, что пиримидиновое производное 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3Н)-он в условиях стрептококковой раневой инфекции оказывает иммунорегуляторное действие,

Адрес для переписки:

Ясенявская Анна Леонидовна
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
Тел.: 8 (917) 188-04-10.
E-mail: yasen_9@mail.ru

Address for correspondence:

Anna L. Yasyavskaya
Astrakhan State Medical University
121 Bakinskaya St
Astrakhan
414000 Russian Federation
Phone: +7 (917) 188-04-10.
E-mail: yasen_9@mail.ru

Образец цитирования:

А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская, И.Н. Тюренков,
А.А. Озеров, М.А. Самотруева «Влияние производного
пиримидина на уровень цитокинов в условиях
стрептококковой раневой инфекции» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 2. С. 401-406.
doi: 10.15789/1563-0625-EOA-2705

© Цибизова А.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Tsybizova, A.L. Yasyavskaya, I.N. Tyurenkov,
A.A. Ozerov, M.A. Samotrueva "Effect of a pyrimidine
derivative on the level of cytokines in conditions of
streptococcal wound infection", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 2,
pp. 401-406. doi: 10.15789/1563-0625-EOA-2705

© Tsybizova A.A. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-EOA-2705

проявляющееся в снижении провоспалительных и увеличении противовоспалительных интерлейкинов. Следует отметить, что выраженное воздействие производного пиримидина относительно препарата сравнения (Цефепим) на уровни интерлейкинов может быть связано с бактериостатическим действием исследуемого соединения, так как усиление интоксикации при быстрой гибели микроорганизмов в результате воздействия бактерицидных средств может усугублять течение инфекционно-воспалительного процесса.

Ключевые слова: *Streptococcus pyogenes*, экспериментальная стрептококковая инфекция, противомикробная активность, иммуотропное действие, интерлейкины, производное пиримидина

EFFECT OF A PYRIMIDINE DERIVATIVE ON THE LEVEL OF CYTOKINES IN CONDITIONS OF STREPTOCOCCAL WOUND INFECTION

Tsybizova A.A.^a, Yasenyavskaya A.L.^a, Tyurenkov I.N.^b, Ozerov A.A.^b, Samotrueva M.A.^a

^a Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

^b Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract. Diseases caused by *Streptococcus pyogenes* are one of the significant problems of practical health care, due to the ability of this pathogen to cause morbidity in all age groups of the population with the development of different complications. The streptococcal infection is accompanied, along with infectious and inflammatory symptoms, by a pronounced immune response to *Streptococcus pyogenes*, which is mediated by the functional activity of monocytes and dendritic cells responsible for the production of pro- and anti-inflammatory cytokines that regulate the interaction, proliferation and functional activity of all participants in the cellular and humoral links of immunity. The purpose is to study the effect of a pyrimidine derivative on the level of pro- (IL-1 β , IL-6, IL-8) and anti-inflammatory interleukins (IL-4, IL-10) in conditions of experimental streptococcal wound infection. The study of the effect of the pyrimidine derivative 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one was carried out *in vivo* on the model streptococcal wound infection. The experiments were carried out on CBA mice 3 months old (20-22 g). Animals were divided into groups: control I – healthy animals, which were injected with water for injection; control II – infected untreated animals; experience I – animals that were treated intraperitoneally with a pyrimidine derivative at a dose of 36 mg/kg for 7 days, starting from the first day of infection; experiment II – animals that were treated intraperitoneally with the reference drug cefepime at an average therapeutic dose of 50 mg/kg in the same regimen as the test compound. The levels of pro- and anti-inflammatory interleukins in blood serum were determined by enzyme immunoassay. The study found that the pyrimidine derivative 3-[2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)amino]-2-oxoethyl]quinazolin-4(3H)-one under conditions of streptococcal wound infection has an immunoregulatory effect, manifested in a decrease in pro-inflammatory and an increase in anti-inflammatory interleukins.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, experimental streptococcal infection, antimicrobial activity, immunotropic action, interleukins, pyrimidine derivative

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

Введение

Заболевания, вызванные *Streptococcus pyogenes*, являются одной из значимых проблем практического здравоохранения, в связи со способно-

стью данного патогена вызывать заболеваемость во всех возрастных группах населения с развитием таких осложнений, как системное воспалительное заболевание соединительной ткани, воспалительное заболевание почек, септицемия и синдрома токсического шока, а также с высокой неэффективностью антибактериальной терапии [11]. Отмечено, что стрептококковая инфекция сопровождается наряду с инфекционно-воспалительными симптомами, выраженным иммунным ответом на *Streptococcus pyogenes*, что опосредовано функциональной активностью

моноцитов и дендритных клеток, отвечающих за продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, регулирующих взаимодействие, пролиферацию и функциональную активность всех участников клеточного и гуморального звеньев иммунитета [4, 10]. Сложность патогенеза инфекции, возбудителем которой является *S. pyogenes*, связана с наличием у него большого количества факторов патогенности. Установлено, что клеточно-ассоциированные факторы (М-белок, Fc-связывающие белки и др.) обеспечивают антифагоцитарные свойства стрептококка, в то время как экстрацеллюлярные факторы (стрептолизины, пирогенные экзотоксины и др.) — вызывают продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-1 β , IL-6 и др., усугубляя инфекционно-воспалительный процесс [1, 6, 14]. Исследования факторов патогенности, и регуляторных механизмов являются важной задачей научного поиска, направленного на понимание сложной функциональной организации возбудителя в условиях взаимодействия с макроорганизмом [2].

Принимая во внимание вышеописанное, разработка новых противомикробных средств, обладающих, наряду с антибактериальной активностью, иммуномодулирующим действием, является актуальной задачей. В качестве таких средств могут быть предложены пиримидиновые производные. Установлено, что соединения, содержащие в своей химической формуле пиримидиновое кольцо, обладают широким спектром фармакологической активности, оказывая психотропное, гипотензивное, антиоксидантное, метаболическое, противовоспалительное, регенераторное, иммуномодулирующее, а также противомикробное действие [5, 8, 9]. Отмечено, что пиримидиновые соединения оказывают влияние на уровень про- и противовоспалительных цитокинов в условиях генерализованной инфекции [7]. Одним из таких соединений является пиримидиновое производное, синтезированное учеными Волгоградского государственного медицинского университета, 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он.

Цель — изучить влияние пиримидинового производного на уровень про- (IL-1 β , IL-6, IL-8) и противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10) в условиях экспериментальной стрептококковой раневой инфекции.

Материалы и методы

Изучение влияния производного пиримидина 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-14) проводилась в условиях *in vivo* на модели стрептококковой раневой инфекции. *S. pyogenes* получен от пациентов с инфекционной патологией кожных

покровов, получавших лечение в хирургическом отделении ГБУЗ АО «ГКБ №3», г. Астрахань. Идентификацию *S. pyogenes* и подсчет колоний осуществляли с помощью микробиологического анализатора BIOMIC V3 (Giles Scientific, США).

Эксперименты в условиях *in vivo* проводили на мышах линии СВА 3-месячного возраста (20–22 г), моделируя стрептококковую раневую инфекцию. Все манипуляции проводили согласно международной и отечественной нормативной документации, регламентирующей работу с экспериментальными животными. Перед инфицированием на левом боку животного была выстрижена шерсть площадью 1,5 × 1,5 см. Затем путем подкожного введения суспензии *S. pyogenes* в физиологическом растворе в дозе $\times 10^8$ микробных тел в три точки подготовленной области по 0,1 мл. Животные были разделены на группы: контроль I — здоровые животные, которым вводили воду для инъекций; контроль II — инфицированные нелеченные животные; опыт I — животные, которым в качестве лечения вводили внутривенно производное пиримидина в дозе 36 мг/кг в течение 7 дней, начиная с первого дня заражения (доза, что составило 1/10 от молекулярной массы, определена в ходе экспериментальных исследований по оценке токсичности и подтверждена с помощью программного обеспечения GUSAR); опыт II — животные, которым в качестве лечения вводили внутривенно препарат сравнения цефепим (цефепим дигидрохлорид моногидрат; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; ПАО «Красфарма»; Россия) в средней терапевтической дозе 50 мг/кг в том же режиме, что и исследуемое соединение. Противомикробную эффективность пиримидинового соединения 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-14), устанавливали путем оценки общего состояния животного, аппетита, массы тела, динамики изменения раневой поверхности. После выведения мышей из эксперимента методом быстрой декапитации определяли уровни про- и противовоспалительных интерлейкинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ELISA Kit for Interleukin IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 (Cloud-Clone Corp., Китай).

Полученные результаты были статистически обработаны, вычисляя среднее арифметическое (M) и среднюю ошибку среднего арифметического (m). Данные представлены в виде $M \pm m$. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения BIOSTAT (AnalystSoft Inc., Канада) с учетом критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Развитие стрептококковой раневой инфекции сопровождалось снижением аппетита, угнетенного состояния у животных, снижением массы тела, а также появлением папул на вторые сутки после инфицирования на местах введения патогена с последующим развитием гнойного и некротического процесса.

Результаты оценки влияния производного пиримидина 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3Н)-он на уровень провоспалительных интерлейкинов в условиях стрептококковой раневой инфекции показано в таблице 1.

Развитие стрептококковой инфекции способствовало повышению уровней провоспалительных интерлейкинов по сравнению со здоровыми животными: IL-1 β – 37% ($p < 0,05$), IL-6 – практически на 50% ($p < 0,05$), IL-8 – на 41% ($p < 0,05$).

В условиях введения пиримидинового соединения в качестве лечения наблюдалось снижение уровней исследуемых интерлейкинов в сравнении с группой нелеченых животных: IL-1 β – на 17% ($p < 0,05$), IL-6 – на 8% ($p > 0,05$), IL-8 – на 15% ($p > 0,05$). Введение цефепима также привело к снижению данных показателей соответственно на 14% ($p > 0,05$), 9% ($p > 0,05$) и 21% ($p < 0,05$) по отношению к контролю II.

Результаты оценки влияния производного пиримидина 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3Н)-он на уровень противовоспалительных интерлейкинов в условиях стрептококковой раневой инфекции показано в таблице 2.

При развитии раневой инфекции в эксперименте наблюдалось снижение уровней IL-4 и IL-10 по сравнению с контролем I на 10% ($p > 0,05$) и 26% ($p < 0,05$) соответственно. Введение пиримидинового соединения и препарата

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА 3-[2-[(4,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН-2-ИЛ)АМИНО]-2-ОКСОЭТИЛ]ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОН НА УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В УСЛОВИЯХ СТРЕПТОКОККОВОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

TABLE 1. EFFECT OF THE PYRIMIDINE DERIVATIVE 3-[2-[(4,6-DIMETHYLPYRIMIDIN-2-YL)AMINO]-2-OXOETHYL]QUINAZOLIN-4(3H)-ONE ON THE LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY INTERLEUKINS IN CONDITIONS OF STREPTOCOCCAL WOUND INFECTION

Показатели, пг/мл Indicators, pg/mL (M \pm m)	Экспериментальные группы Experimental groups (n = 10)			
	Контроль I Control I	Контроль II Control II	VMA-13-14 (36 мг/кг) VMA-13-14 (36 mg/kg)	Цефепим (50 мг/кг) Cefepime (50 mg/kg)
IL-1 β	94,56 \pm 6,75	129,42 \pm 8,56*	108,24 \pm 6,59 [#]	111,54 \pm 9,18
IL-6	82,47 \pm 5,45	123,29 \pm 11,52*	113,82 \pm 8,53	112,59 \pm 7,57
IL-8	48,25 \pm 3,65	68,37 \pm 5,29*	57,78 \pm 3,61	53,93 \pm 4,26 [#]

Примечание. Сравнение с группой «контроль I»: * – $p < 0,05$; сравнение с группой «контроль II»: [#] – $p < 0,05$.

Note. Comparison with the “control I” group: *, $p < 0.05$; comparison with the group “control II”: [#], $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА 3-[2-[(4,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН-2-ИЛ)АМИНО]-2-ОКСОЭТИЛ]ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОН НА УРОВЕНЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В УСЛОВИЯХ СТРЕПТОКОККОВОЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

TABLE 2. EFFECT OF THE PYRIMIDINE DERIVATIVE 3-[2-[(4,6-DIMETHYLPYRIMIDIN-2-YL)AMINO]-2-OXOETHYL]QUINAZOLIN-4(3H)-ONE ON THE LEVEL OF ANTI-INFLAMMATORY INTERLEUKINS IN CONDITIONS OF STREPTOCOCCAL WOUND INFECTION

Показатели, пг/мл Indicators, pg/mL (M \pm m)	Экспериментальные группы Experimental groups (n = 10)			
	Контроль I Control I	Контроль II Control II	VMA-13-14 (36 мг/кг) VMA-13-14 (36 mg/kg)	Цефепим (50 мг/кг) Cefepime (50 mg/kg)
IL-4	3,15 \pm 0,42	2,86 \pm 0,24	2,89 \pm 0,31	2,98 \pm 0,25
IL-10	37,22 \pm 3,20	27,48 \pm 1,91*	41,73 \pm 3,45 ^{##}	32,67 \pm 2,97 [#]

Примечание. Сравнение с группой «контроль I»: * – $p < 0,05$; сравнение с группой «контроль II»: [#] – $p < 0,05$; ^{##} – $p < 0,01$.

Note. Comparison with the “control I” group: *, $p < 0.05$; comparison with the group “control II”: [#], $p < 0.05$; ^{##}, $p < 0.01$.

сравнения способствовало повышению уровня IL-4, однако статистической значимости данные изменения не имели. Исследуемое производное пиримидина привело к повышению IL-10 на 52% ($p < 0,01$); препарат сравнения вызвал увеличение уровня данного интерлейкина практически на 20% ($p < 0,05$) по отношению к нелеченому контролю.

Таким образом, в исследовании было установлено, что пиримидиновое производное 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он в условиях стрептококковой раневой инфекции оказывает иммунорегуляторное действие, проявляющееся в снижении провоспалительных и увеличении противовоспалительных интерлейкинов. Результаты, полученные в ходе данного исследования, подтверждаются работами по изучению влияния нуклеотидных производных на уровень цитокинов. В исследованиях показано, что пиримидиновые производные оказывают иммунорегуляторное воздействие на процесс перераспределения и соотношения про- и противовоспалительных ци-

токинов, играющих ключевую роль в иммунном ответе и активации иммуноцитов [3, 8, 12, 13]. Следует отметить, что выраженное воздействие производного пиримидина относительно препарата сравнения на уровни интерлейкинов может быть связано с бактериостатическим действием исследуемого соединения, так как усиление интоксикации при быстрой гибели микроорганизмов в результате воздействия бактерицидных средств может усугублять течение инфекционно-воспалительного процесса [15, 16].

Заключение

Таким образом изучение влияния производного пиримидина 3-[2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он на уровень про- (IL-1 β , IL-6, IL-8) и противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10) в условиях экспериментальной стрептококковой раневой инфекции показало, что исследуемое соединение оказывает иммунорегуляторное воздействие на цитокиновый профиль сыворотки крови лабораторных животных.

Список литературы / References

1. Бурова Л.А., Суворов А.Н., Тотолян А.А. *Streptococcus pyogenes*: феномен неиммунного связывания иммуноглобулинов человека и его роль в патологии // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 2. С. 217-234. [Burova L.A., Suvorov A.N., Totolyan A.A. *Streptococcus pyogenes*: the phenomenon of non-immune binding of human immunoglobulins and its role in pathology. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 2, pp. 217-234. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-SPP-2450.
2. Бурова Л.А., Тотолян А.А. Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes* // Инфекция и иммунитет, 2022. Т. 12, № 1. С. 33-50. [Burova L.A., Totolyan A.A. The main pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, Vol. 12, no. 1, pp. 33-50. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MPF-1723.
3. Коваленко Л.П., Никитин С.В., Кузнецова О.С., Журиков Р.В., Сорокина А.В., Мирошкина И.А., Коржова К.В. Изучение противовоспалительных, иммуномодулирующих и противоопухолевых свойств СНК-411 // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2018. Т. 81, № 5. С. 115. [Kovalenko L.P., Nikitin S.V., Kuznetsova O.S., Zhurikov R.V., Sorokina A.V., Miroshkina I.A., Korzhova K.V. Study of anti-inflammatory, immunomodulatory and antitumor properties of SNK-411. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2018, Vol. 81, no. 5, P. 115. (In Russ.)]
4. Красницкая А.С., Бочарова О.С., Первов Ю.Ю., Климкина Т.Н. Характеристика местного цитокинового профиля у больных хроническим тонзиллитом в зависимости от этиологии // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 22, № 2-1. С. 338-340. [Krasnitskaya A.S., Bocharova O.S., Pervov Yu.Yu., Klimkina T.N. Characteristics of the local cytokine profile in patients with chronic tonsillitis depending on the etiology. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 22, no. 2-1, pp. 338-340. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210006620-7.
5. Нурбоев Х.И. Производные пиримидина и их применение в медицине // Boshqaruv va etika qoidalari onlayn ilmiy jurnali, 2022. Т. 2, № 4. С. 32-35. [Nurboev H.I. Pyrimidine derivatives and their use in medicine. *Boshqaruv va etika qoidalari onlayn ilmiy jurnali = Online Journal of Management and Ethics*, 2022, Vol. 2, no. 4, pp. 32-35. (In Russ.)]
6. Фрейдлин И.С., Старикова Э.А., Лебедева А.М. Преодоление защитных функций макрофагов факторами вирулентности *Streptococcus pyogenes* // Бюллетень сибирской медицины, 2019. Т. 18, № 1. С. 109-118. [Freidlin I.S., Starikova E.A., Lebedeva A.M. Overcoming the protective functions of macrophages by virulence factors of *Streptococcus pyogenes*. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2019, Vol. 18, no 1, pp. 109-118. (In Russ.)]
7. Цибизова А.А., Тюренков И.Н., Озеров А.А., Башкина О.А., Сомотруева М.А. Регуляторное влияние производного хиназолина с альфа-нафтильным радикалом на уровень TNF- α , IL-6 и IL-10 в условиях экспериментальной генерализованной инфекции // Астраханский медицинский журнал, 2020. Т. 15, № 4. С. 97-107. [Tsibizova A.A., Tyurenkov I.N., Ozerov A.A., Bashkina O.A., Samotruева M.A. Regulatory effect of a quinazoline derivative with an alpha-naphthyl radical on the level of TNF α , IL-6, and IL-10 under conditions of experimental generalized infection. *Astrakhsanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2020, Vol. 15, no. 4, pp. 97-107. (In Russ.)]
8. Цибизова А.А., Ясенявская А.Л., Озеров А.А., Сомотруева М.А., Тюренков, И.Н. Оценка острой токсичности нового пиримидинового производного // Астраханский медицинский журнал, 2021. Т. 16, № 1.

С. 82-87. [Tsybizova A.A., Yasenyavskaya A.L., Ozerov A.A., Samotrueva M.A., Tyurenkov I.N. Evaluation of the acute toxicity of a new pyrimidine derivative. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2021, Vol. 16, no. 1, pp. 82-87. (In Russ.)]

9. Чиряпкин А.С. Обзор производных пиримидина как фармакологически активных соединений // *Juvenis Scientia*, 2022. Т. 8, № 5. С. 16-30. [Chiryapkin A.S. Review of pyrimidine derivatives as pharmacologically active compounds. *Juvenis Scientia = Juvenis Scientia*, 2022, Vol. 8, no 5, pp. 16-30. (In Russ.)]

10. Anderson D., Imran S., Frost H.R., Azzopardi K.I., Jalali S., Novakovich B., Pellicci D.G. The immune signature of acute pharyngitis in the study of *Streptococcus pyogenes* in humans. *Nat. Commun.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 769. doi: 10.1038/s41467-022-28335-3.

11. Avire N.J., While H., Ross K. Review of *Streptococcus pyogenes*: public health risk factors, prevention and control. *Pathogens*, 2021, Vol. 10, no. 2, 248. doi: 10.3390/pathogens10020248.

12. Gonzales A.J., Bowman J.W., Fici G.J., Zhang M., Mann D.W., Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL[®]) is a novel janus kinase inhibitor with activity against cytokines involved in allergy. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2014, Vol. 37, no. 4, pp. 317-324.

13. Morelli M., Scarponi C., Mercurio L., Facchiano F., Pallotta S., Madonna S., Girolomoni G., Albanesi C. Selective immunomodulation of inflammatory pathways in keratinocytes by the janus kinase(JAK) inhibitor tofacitinib: implications for the employment of JAK-targeting drugs in psoriasis. *J. Immunol. Res.*, 2018, Vol. 2018, 7897263. doi: 10.1155/2018/7897263.

14. Rath E., Palma Medina L.M., Jahagirdar S., Mosevoll K.A., Damås J.K., Madsen M.B., Svensson M., Hyldegaard O., Martins Dos Santos V.A.P.; INFECT Study group; Saccenti E., Norrby-Teglund A., Skrede S., Bruun T. Systemic immune activation profiles in streptococcal necrotizing soft tissue infections: A prospective multicenter study. *Clin. Immunol.*, 2023, Vol. 249, no. 9, 109276. doi: 10.1016/j.clim.2023.109276.

15. Singh S.B., Young K., Silver L.L. What is an “ideal” antibiotic? Challenges of discovery and the way forward. *Biochem. Pharmacol.*, 2017, no. 133, pp. 63-73.

16. Yilmaz Ç., Özcengiz G. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multi-drug efflux pumps. *Biochem. Pharmacol.*, 2017, no. 133, pp. 43-62.

Авторы:

Цибизова А.А. — к.фарм.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Астрахань, Россия

Ясенявская А.Л. — к.м.н., доцент, руководитель, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Астрахань, Россия

Тюренков И.Н. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

Озеров А.А. — д.х.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

Самотруева М.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского центра, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Астрахань, Россия

Authors:

Tsybizova A.A., PhD (Pharmacy), Senior Research Associate, Research Center, Associate Professor of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Yasenyavskaya A.L., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Senior Research Associate, Research Center, Associate Professor of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Tyurenkov I.N., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Head, Pharmacology and Pharmacy Department, Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of the FAMT, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Ozerov A.A., PhD, MD (Chemistry), Professor, Head, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Samotrueva M.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Research Center, Head of the Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

Поступила 07.04.2023

Отправлена на доработку 13.04.2023

Принята к печати 14.06.2023

Received 07.04.2023

Revision received 13.04.2023

Accepted 14.06.2023